

Immuunsüsteem ja silm

Krista Ress

allergoloog-immunoloog



IDA-TALLINNA KESKHAIGLA

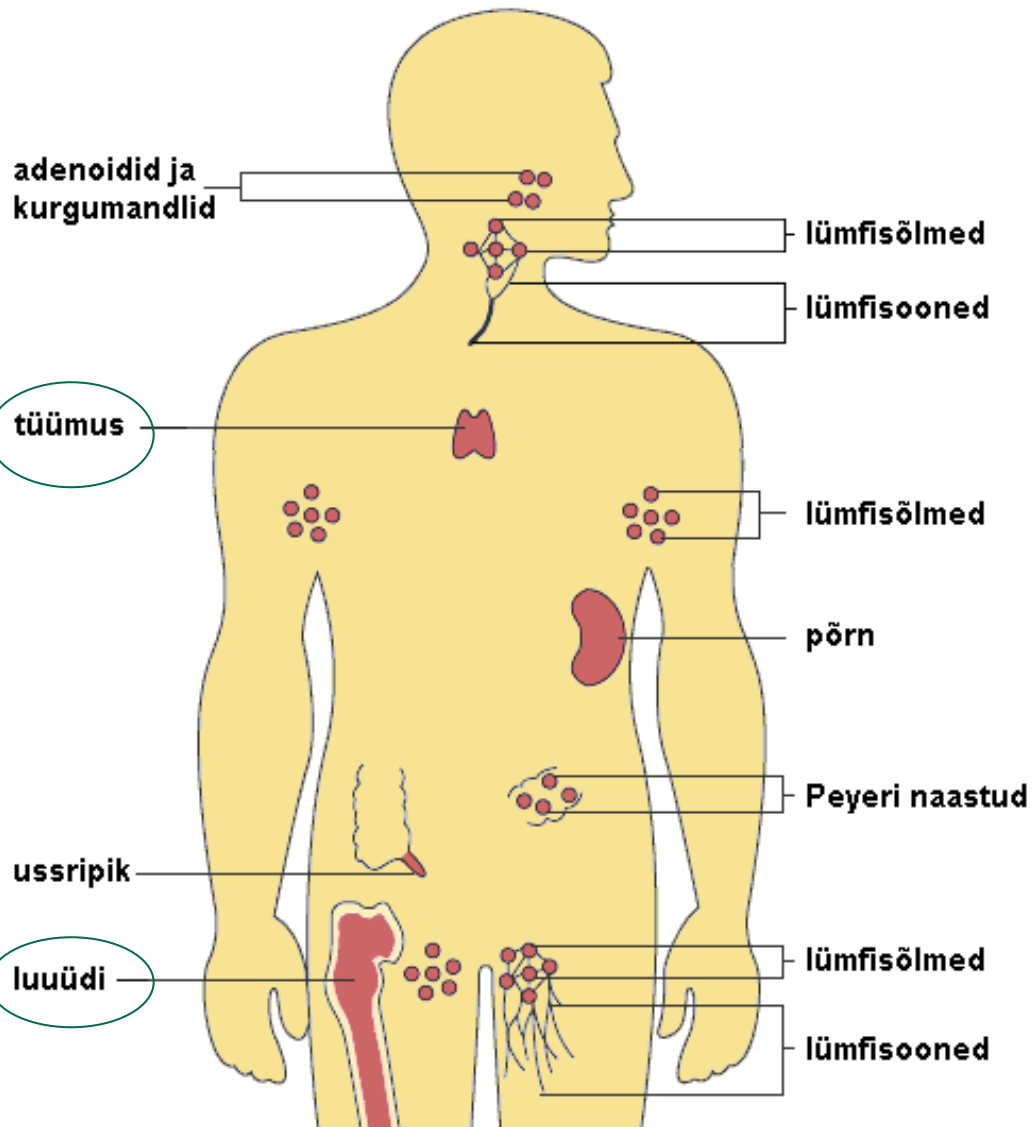
Immuunsus ...

... organismi võime tõrjuda haigustekitajaid,
nende mürke või mõnda muud antigeeni
omadustega võõrainet

Immuunsüsteem

tsentraalsed
lümfoidorganid

perifeersed
lümfoidorganid



Immuunsüsteemi rakud

- **Lümfotsüüdid** – omandatud immuunsuse rakud; tunnevad ära antigeenid ja differentseeruvad kaitsvateks rakkudeks
- **Antigeeni esitlevad rakud** – rakud, mis püüavad kinni antigeenid ning esitlevad neid lümfotsüütidele
- **Effektorrakud** – leukotsüüdid, mis elimineerivad mikroobe; võivad olla ka lümfotsüüdid

Inimese kaitsemehhanismid

1. anatoomilised ja füsioloogilised barjäärid

(sh intaktne nahk, mukotsiliaarne puhastumine, madal pH maos, bakteriolüütiline lüsoosüüm pisarates/süljes/sekreetides)

2. loomulik immuunsus

3. omandatud immuunsus

Barjäärid

Organ või organsüsteem	Rakutüüp	Mehhanism
Nahk	Lameepiteel	Füüsiline barjäär Deskvamatsioon
	Higi	Rasvhapete antibakteriaalne toime
Limaskestad	Ripsepiteelita limaskest (GI trakt)	Peristaltika
	Ripsepiteel (hingamisteed)	Mukotsiliaarne elevaator
	Epiteel (nina-neel)	Pisarate, sülje lima, uriini loputav-pesev toime
	HCl (karikrakud) Sülg ja pisarad Defensiinid (hingamisteed, GI trakt) Surfaktant (kops)	Madal pH Lüsoosüm ja fosfolipaas A Antibakteriaalne toime Opsonisatsioon

Loomulik ja omandatud immuunsus

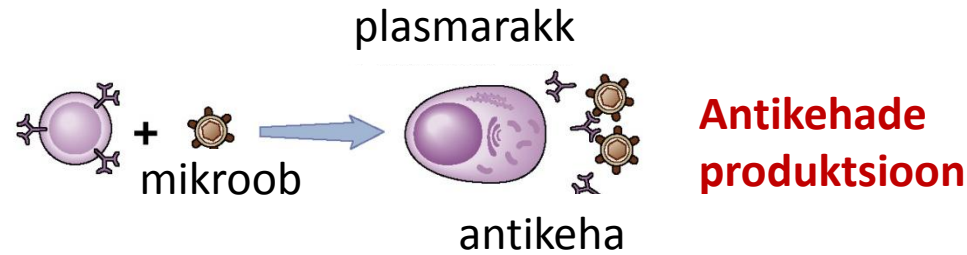
	Loomulik immuunsus	Omandatud immuunsus
Rakud	makrofaagid, dendriitrakud, nuumrakud, neutrofiilid, eosinofiilid, NK rakud, epiteliaalsed rakud	T ja B lümfotsüüdid
Humoraalsed faktorid	komplement, lüsosüüm, interferoonid, CRV (jt ägeda faasi valgud)	antikehad ehk immunoglobuliinid
Immuunvastuse tekke aeg	kohene	hilinenud tunde/päevi
Immunoloogiline mälu	puudub	olemas (efektiivsus suureneb vastusena korduvalle infektsioonile)

Loomulik immuunsus

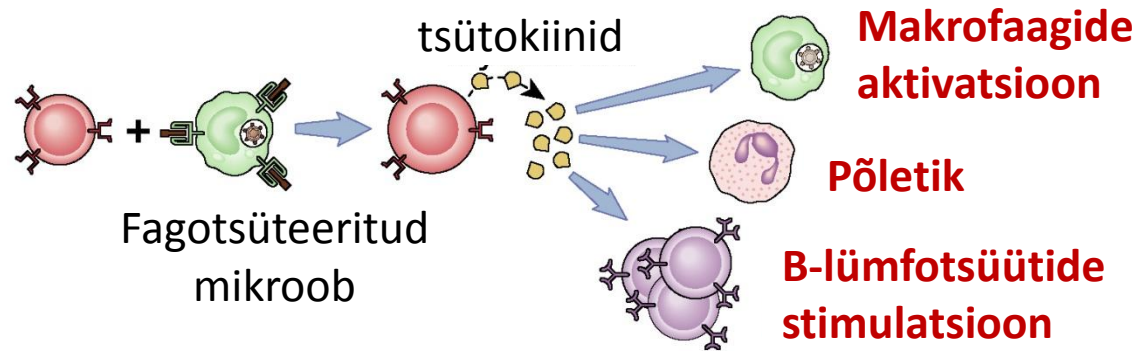
- püüab hoida algset infektsiooni “mõistlikul” tasemel
- takistab mikroorganismide sisenemist organismi; kui juba organismis, takistab selle levikut ja väldib infektsiooni tekke
- omandatud immuunsus ei ole kaitseks piisavalt kiire; loomulik immuunsus on aga vajalik adekvaatse omandatud immuunvastuse tekkimiseks

Lümfotsüütide klassid

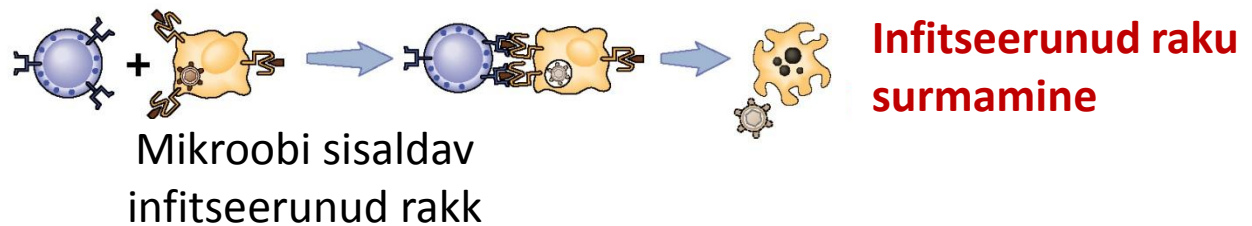
B lümfotsüüt




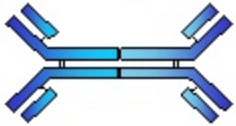
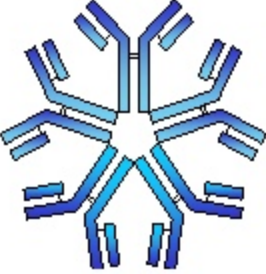
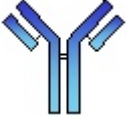

T_h lümfotsüüt (abistaja)

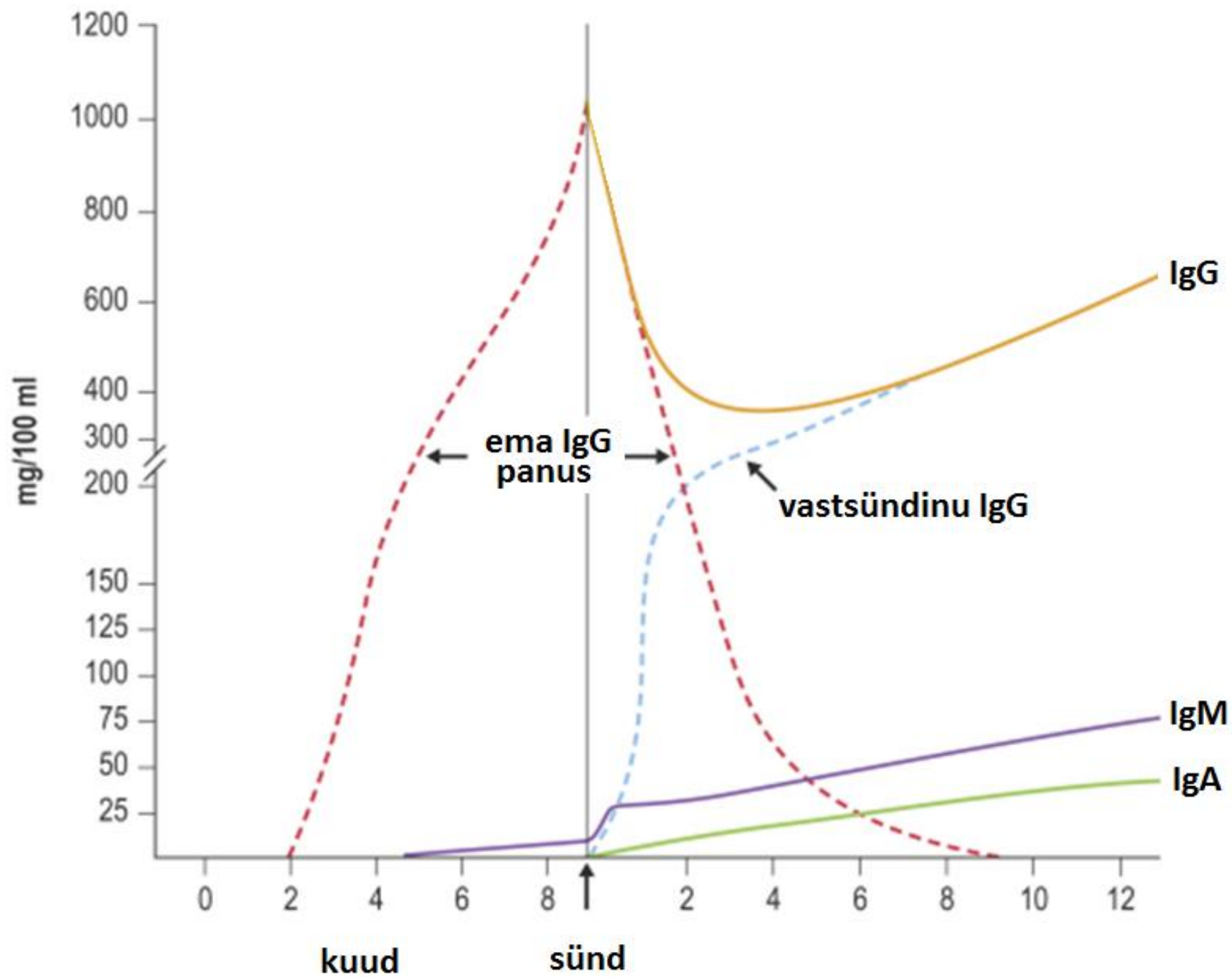


T_c lümfotsüüt (tsütolüütiline)


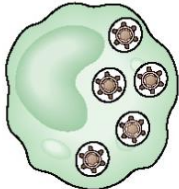
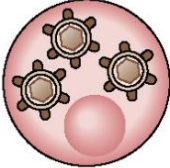
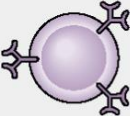
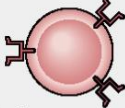
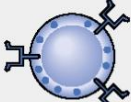
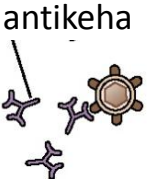
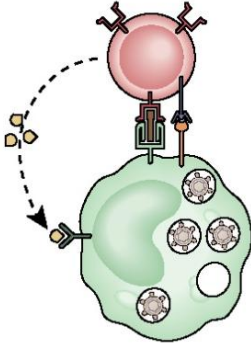
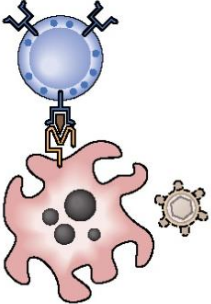


Antikehad

	IgG	IgA	IgM	IgE	IgD
					
% seerumis	80%	13%	6%	0,002%	0,1%
T½ (p)	23	6	5	2	3
Platsenta läbivus	+	-	-	-	-
Bakterite lüüs	+	+	+++	-	-
Limaskestade kaitse	-	+++	+	-	-
Bioloogiline funktsioon	bakterite lüüs; komplem. aktivats.; passiivne immuunsus vastündinule	limaskestade kaitse; komplemendi aktivatsioon	komplemendi seondumine; peamine prim. vastuses; bakterite lüüs	Basofiilide ja nuumrakkude degranulatsioon; AK vahendatud rakuline toksilisus parasiitide korral	

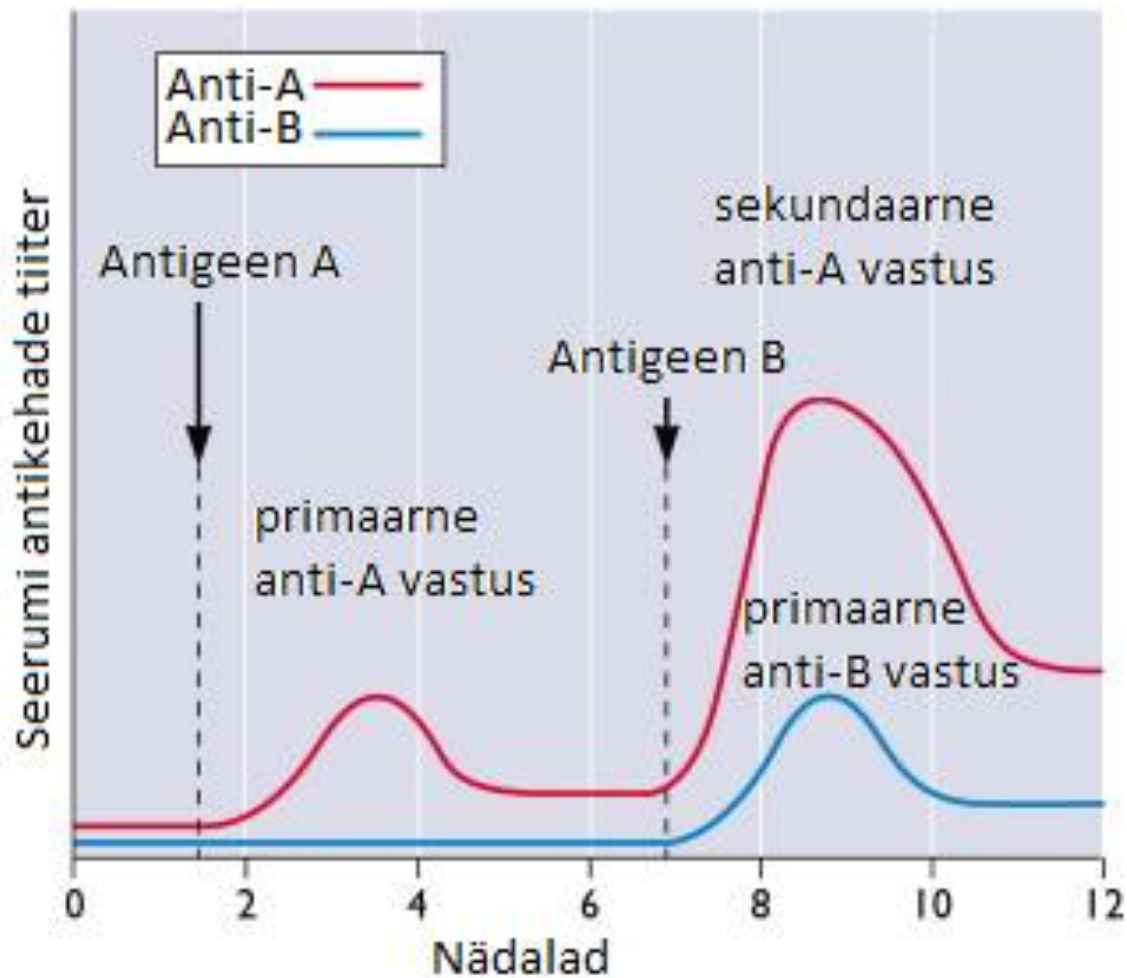


Omandatud immuunsus

	Humoraalne immuunsus	Rakuline immuunsus	
Mikroob	 <p>Ekstratsellulaarne mikroob</p>	 <p>Fagotsüteeritud mikroobid makrofaagis</p>	 <p>Intratsell. mikroob (nt viirus), mis paljuneb raku sees</p>
Reageerivad lümfotsüüdid	 <p>B lümfotsüüt</p>	 <p>Th lümfotsüüt</p>	 <p>Tc lümfotsüüt</p>
Effektor mehhanismid	 <p>antikeha</p>		
Funktsioonid	<p>Peatab infektsiooni ja hävitab ekstrats. mikroobid</p>	<p>Antkiveerib makrofaagid tapma fagotsüteeritud mikroobe</p>	<p>Tapab infits. raku ja kõrvaldab infektsiooni kolde</p>

Omandatud immuunsus

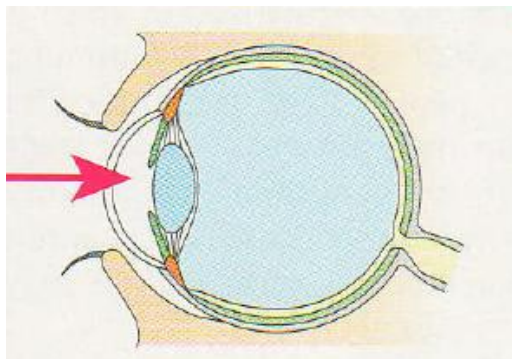
primaarne ja sekundaarne immuunvastus



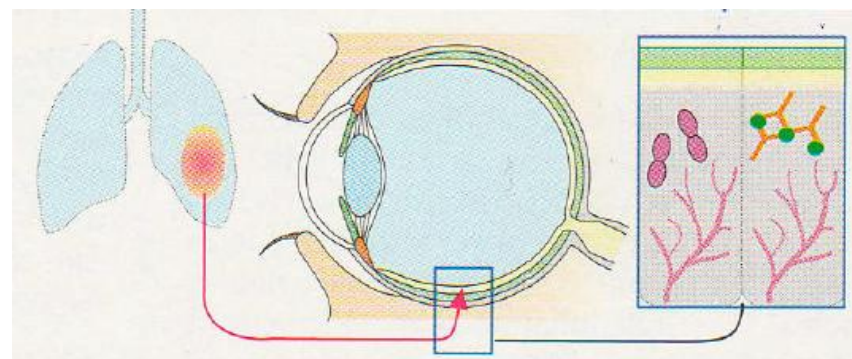
Antigeenide tee silma

- otse läbi skleera, kornea, nägemisnärvi või uveaaltrakti
- tugev avaskulaarsete kudede barjäär hoiab ära enamiku antigeenidest (eeldus: konjunktiiv intaktne)
- samas uveaaltrakt on kõrgelt vaskulariseeritud – suuteline püüdma kinni vere kaudu levivad antigeenid (eeldus: intaktne)
- kui Ag pääseb silmamunasse, siis immuunvastus sellele on tõenäoliselt vähendatud või inhibeeritud
- põhjuseks peamiselt immunosupressiivsed tsütokiinid

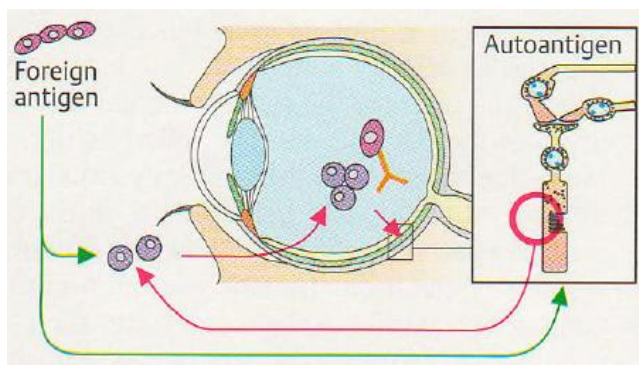
Immunoloogilised patomehhanismid



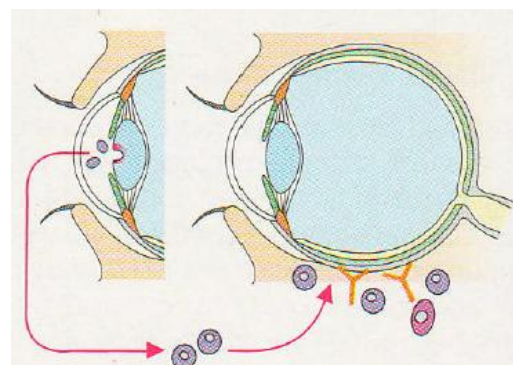
Otsene antigeeni invasioon



Hematogeenne levik või immuunkomplekside ladestumine



Autoantigeenide modifikatsioon, molekulaarne mimikri



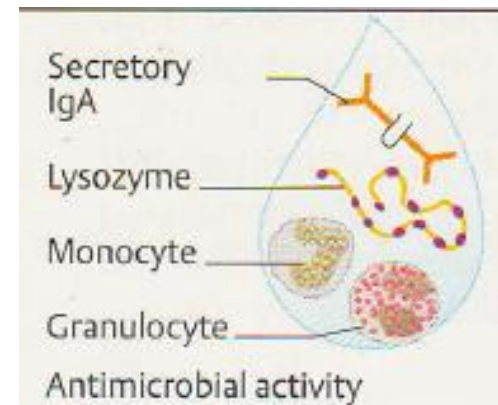
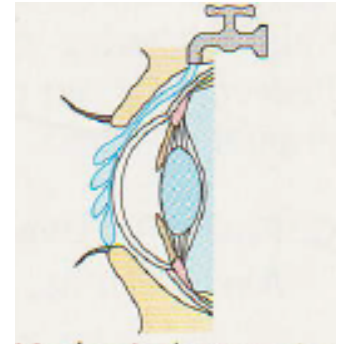
Läätse antigeenide vabanemine → autoimmuunreaktsioonid silma antigeenide suhtes

Immuunsüsteem silmas

- kornea
 - füsioloogiliselt lümfoidrakke ei esine
 - MHC II dendriittrakud vaid kornea perifeerias
 - makrofagaalseid rakke vähe
- konjunktiiiv
 - rohkelt lümfoidrakke (T, B, IgA produtseerivad plasmarakud)
 - makrofaagid, dendriittrakud, nuumrakud lamina proprias
 - granulotsüüdid vaid immuunvastuse korral kutsutuna
- pisaranääre
 - rohkem pasmarakke (IgA) ja Tc rakke (kui konjunktiiivis)
 - muid lümfoidrakke üldiselt harva

Immuunsüsteem silmas

- pisaravedelik
 - spetsiifiline IgA
 - lüsosüümid – hävitavad bakteriseina
 - laktoferriin – seob rauda
 - spetsiifiline prealbumiin – seob bakteriaalsed produktid
 - angiogeniin – antimikrobiaalne efekt



IgA

- on põletikuvastane, sest ei aktiveeri komplemendi süsteemi
- leidub silma pinnal ja pisaravedelikus – ennetab patogeenide sisenemist silma
- võib isegi "puhastada" kudet antigeenidest (transepiteliaalse transpordi vahendusel)

Silma kaitsemehhanismid:

- anatoomiline barjäär (hemato-okulaarne barjäär)
 - kaitseb vere kaudu levivate antigeenide eest
 - kaitseb nägemisega seotud rakke ja kudesid
 - *iirise pigmentepiteliaalsed rakud, tsiliaarkeha, veresoonte endoteeli rakud reetinas, kornea endoteliaalsed rakud*
 - immunoloogiline barjäär
 - surub maha patogeensed T-rakud ja kaitseb silma põletikulise kahjustuse eest
- immuunprivilegeeritus

Table 1 | **Body sites and tissues that are immune privileged**

Sites	Tissues
Eye: cornea, anterior chamber, vitreous cavity and subretinal space	Eye: cornea, lens, pigment epithelium and retina
Brain: ventricles and striatum	Brain and spinal cord
Pregnant uterus	Placenta
Ovary	Ovary
Testis	Testis
Adrenal cortex	Liver
Hair follicles	
Hamster cheek pouch	Hamster cheek pouch
Certain tumours	Certain tumours

Immuunsüsteemi efektorrakud, mis võivad kahjustada nägemist

Type of effector	Extent of threat	Nature of threat
NK cells	Great	Lyse MHC class I ^{low} corneal endothelial cells ¹¹²
T _H 1 and T _H 2 cells	Great	Trigger immunogenic inflammation, bystander injury to visual axis ^{113,114}
Macrophages	Great	Secrete factors that cause bystander injury
Neutrophils	Great	Release toxic molecules and promote angiogenesis
Complement-fixing antibodies	Great	Activate complement
Activated complement	Great	Promotes indiscriminate inflammation
Cytotoxic T cells	Small	Eliminate MHC class-I-expressing target cells with little ancillary inflammation
Non-complement-fixing antibodies	Small	Neutralize pathogens without attendant inflammation
iC3b	Small	Promotes ACAID ¹¹⁵

Immuunprivilegeeritus – loomuliku ja omandatud immuunsuse supressioon

väljendub kolmel põhilisel moel:

- põletikuvastase ja immuunosupressiivse mikrokeskkonna püsimises
- allogeensete siirikute pikaajalises säilivuses
- tolerantsi kujunemine silma antigeenidele

Immuunprivilegeeritus

- hemato-okulaarne barjäär – eeskambrit ümbritsevates kudedes (veresoonte puudumine korneas)
- lümfaatilise äravoolu puudumine eeskambrist (v.a. uveoskleraalne tee) → eeskambri sisu dreneeritakse otse venoossesse vereringesse
- lahustuvad immuunomoduloorsed faktord vesivedelikus, vabanevad eeskambrit ümbritsevatest rakkudest ja kudedest
- rakupinna immunomoduloorsed faktorid, ekspresseeritakse eeskambrit ääristavate parenhümaalsetel rakkudel (pigment epiteel, kornea endoteel)
- tolerantsi soodustavad antigeeni esitlevad rakud irise stroomas ja trabekulaarvõrgustikus

Lahustuvad faktorid – suruvad maha immuunvastust

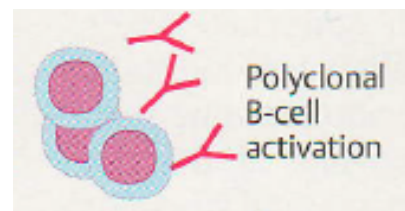
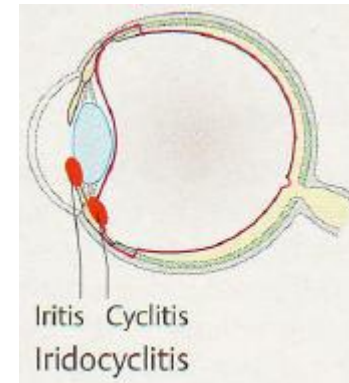
Factor	Activity
TGF- β 2	Suppresses the activation of T cells, NK cells and macrophages; confers tolerance-promoting properties on APCs
α -MSH	Converts IFN- γ -producing T cells into regulators; inhibits the activation of polymorphonuclear leukocytes
VIP	Inhibits T-cell activation and differentiation
CGRP	Inhibits macrophage activation and effector function; impairs APC capacity to promote T _H 1-cell differentiation
TSP	Causes APCs to activate TGF- β and secrete CXCL2, suppresses APC expression of IL-12 and CD40
MIF	Inhibits NK-cell killing of target cells
IL-1R α	Inhibits pro-inflammatory effects of IL-1 α/β
CD46,CD55 and CD59	Inhibit complement activation
CD95L	Suppresses polymorphonuclear leukocyte recruitment and activation

Immuunprivileegeritus

- rakupinna immunomoduloorsed faktorid, ekspresseritakse eeskambrit ääristavatel parenhümaalsetel rakkudel (pigment epiteel, kornea endoteel)
- tolerantsi soodustavad antigeeni esitlevad rakud irise stroomas ja trabekulaarvõrgustikus

Eesmine uveiid

- idiopaatiline HLA-B27 assotsieeritud
- HLA-B27 spondülopaatiaga assotsieeritud
- infektsioonidest tingitud (herpes, jersinia, borrelia)
- muud süsteemsed haigused (Becheti tõbi, JRA, sarkoidoos)



Ööpäevane tsükkel

- silma pinnal leiab aset optimaalse immunoloogilise kaitse ööpäevane tsükkel
- tingimused ja seeläbi ka vajadusel muutuvad kardinaalselt kui silm on suletud enam kui 6-8 tunniks
- pisaravedeliku produktsioon praktiliselt peatub – bakterid naudivad niisket, toitainerikast ja nende eluks optimaalse temperatuuriga keskkonda silma pinnal, sest puuduvad lüsosüüm ja laktoferriin.

Ööpäevane tsükkel

- kaitse lülitub ümber põletikku soodustavate faktorite lokaalsele vabanemisele
- mitmed kemokiinid, tsütokiinid ja kasvufaktorid jälgivad ja juhivad subkliinilist põletikureaktsiooni
- erinevalt avatud silmast, meelitatakse kohale rohkelt leukotsüüte (peamiselt polümorfonukleaare). Neutrofiilid toodavad suuremas koguses proteaase, mis ründavad mikroobe, samal ajal on epiteliaalsed rakud kaitstud antiproteaaside poolt